

明 細 書

シクロヘキサンカルボン酸類

技術分野

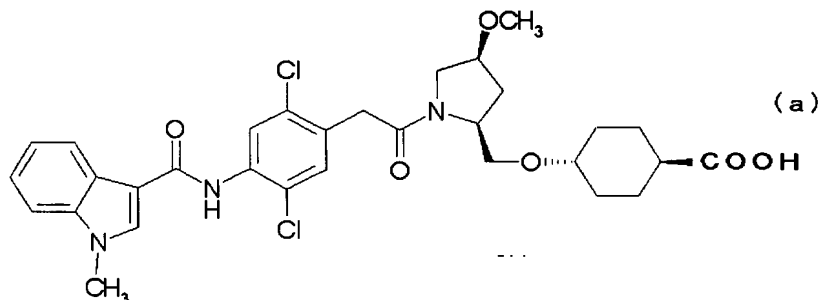
[0001] 本発明は、優れたVLA-4 (Very Late Antigen-4) 阻害作用を有し、水溶性に優れ、かつ長期保存安定性にも優れ、細胞接着に起因する疾患の予防薬及び／又は治療薬として有用なシクロヘキサンカルボン酸類及びこれを含有する医薬に関する。

背景技術

[0002] 細胞接着と各種疾患との関係が明らかにされるに従い、細胞接着を阻害することにより種々の疾患の予防及び治療が可能になることが知られている。当該細胞接着には、いくつかの細胞接着分子が深く関与しており、VLA-4は白血球の接着を媒介する分子として知られている。かかる観点から、VLA-4阻害剤が種々開発されており、特許文献1には優れたVLA-4阻害活性を有し、細胞接着に起因する疾患の予防及び／又は治療薬として有用である化合物が記載されている。

そして、当該特許文献1の実施例170には、トランス-4-[1-[2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸(以下、化合物(a)という)が無色固形物として単離されたことが記載されている。

[0003] [化1]



特許文献1: 国際公開第02/053534号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

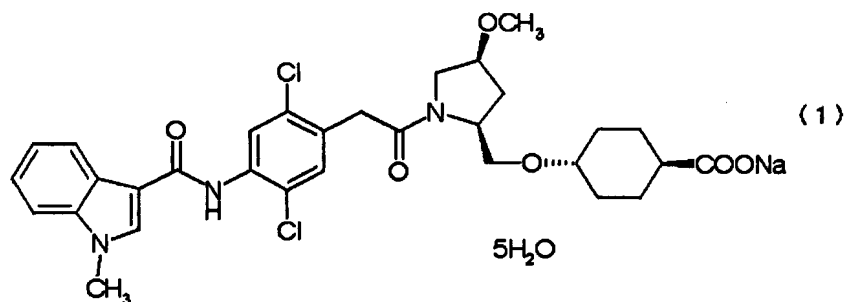
[0004] しかしながら、前記特許文献1で無色固形物として単離された化合物(a)は、水に対する溶解性が低く、また長期安定性が懸念された。水に対する溶解性と長期保存安定性は、この化合物(a)を医薬品として開発するうえで極めて重要である。

課題を解決するための手段

[0005] そこで本発明者らは、薬理作用だけでなく、水に対する溶解性や長期保存安定性などにおいても医薬品として有用な化合物を見出すべく検討した結果、上記化合物(a)のナトリウム塩5水和物が、他の種々の塩に比べて水溶性が高く、かつ吸湿放性の問題もなく長期保存安定性も良好であり、医薬品として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0006] すなわち、本発明は、次式(1)

[0007] [化2]



[0008] で表されるトランス-4-[1-[2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸ナトリウム塩・5水和物(以下、化合物(1)という)を提供するのである。

また、本発明は、上記化合物(1)の結晶を提供するものである。

さらに、本発明は上記化合物(1)を有効成分とする医薬を提供するものである。

さらにまた、本発明は上記化合物(1)と製薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

さらにまた、本発明は上記化合物(1)の医薬製造のための使用を提供するものである。

さらにまた、本発明は上記化合物(1)の有効量を投与することを特徴とする細胞接着に起因する疾患の処置方法を提供するものである。

発明の効果

- [0009] 本発明化合物(1)は、水溶性が高く、かつ吸脱湿性による重量変化が少ないので保存安定性にも優れ、かつ優れたVLA-4阻害活性を有することから、細胞接着に起因する疾患の予防薬及び／又は治療薬として有用である。

図面の簡単な説明

- [0010] [図1]化合物(a)の吸脱湿性を示す図である。
[図2]化合物(a)の t -ブチルアミン塩の吸脱湿性を示す図である。
[図3]化合物(1)の吸脱湿性を示す図である。
[図4]化合物(1)のI型結晶及びII型結晶の粉末X線回折図を示す図である。
[図5]化合物(1)のI型結晶(A)及びII型結晶(B)の吸脱湿性を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

- [0011] 化合物(1)は、前記特許文献1に記載の化合物(a)のナトリウム塩・5水和物である。従って、化合物(1)は、当該化合物(a)又は化合物(a)を含む反応混合物にナトリウムイオン供給化合物を反応させ、含水溶媒から晶析されることにより得られる。ここで用いられるナトリウムイオン供給化合物としては、水酸化ナトリウムの他、炭酸ナトリウム等のナトリウム塩が挙げられるが、水酸化ナトリウムが特に好ましい。化合物(a)とナトリウムイオン供給化合物との反応は、化合物(a)に対して1.0～1.2モルのナトリウムイオン供給化合物の水溶液を加え、20～35℃で行えばよい。
- [0012] 化合物(a)が完全に溶解した後、必要により不溶物を除去し、含水溶媒を用いて化合物(1)を晶析させる。用いられる含水溶媒としては、含水アセトン、含水アセトニトリル、含水1-プロパノール、含水2-プロパノール、含水エタノール等が挙げられるが、含水アセトンが特に好ましい。
- [0013] かくして得られた化合物(1)は、後記実施例に示すように、化合物(a)、エタノールアミン塩、ジベンジルエチレンジアミン塩及びリチウム塩等の他の種類の塩に比べて水への溶解性が高かった。
- また、化合物(a)の各種の塩についての吸脱湿性を検討し、長期保存安定性の指標とした。その結果、化合物(a)は重量変化を示し、水和形態が規格できなかった。また、化合物(1)、化合物(a)のリチウム塩、エタノールアミン塩、ジベンジルエチレン

ジアミン塩は通常湿度条件下で重量変化がなく安定であったが、*t*-ブチルアミンは若干重量変化を示した。

これらの水に対する溶解性及び吸脱湿性(保存安定性)の両者ともに良好であったのは、化合物(1)のみであった。

- [0014] また、化合物(1)は晶析時の攪拌刺激により結晶多形が生成する。晶析時の攪拌刺激が少ない場合には板状結晶(II型)が生成し、攪拌刺激が大きい場合には針状結晶(I型)が生成する。II型結晶は、粉末X線回折による回折角(2θ)として7. 2、17. 3、18. 9、19. 4、20. 4及び21. 6($^{\circ}$)に特徴的ピークを有する。一方、I型結晶は、粉末X線回折による回折角(2θ)として7. 2、12. 9、17. 3、18. 9、19. 8、21. 6、26. 8及び30. 5($^{\circ}$)に特徴的ピークを有する。
- [0015] これらの化合物(1)のI型結晶及びII型結晶は、いずれも水に対する溶解性が高く、かつ保存安定性(吸脱湿性)も良好であった。ただし、大量製造時の晶析条件のコントロール及び取り扱いのし易さを考慮するとII型結晶が好ましい。
- [0016] かように本発明の化合物(1)は、水に対する溶解性及び保存安定性が良好であり、特許文献1に記載のように、細胞接着分子がVLA-4に結合するのを選択的に阻害する。従って、本発明化合物(1)は、VLA-4が関与する細胞接着に起因する疾患、すなわち白血球の漂流及び接着により媒介される各種疾患、例えば炎症性疾患、自己免疫疾患、癌転移、気管支喘息、鼻閉、糖尿病、関節炎、乾癬、多発性硬化症、炎症性腸疾患及び移植時拒絶反応等の予防薬及び／又は治療薬として有用である。
- [0017] 本発明の医薬は、経口投与を始めとして種々の方法によって投与することができる。また、注射剤とする場合には静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射等の何れの方法によっても投与できる。
- [0018] 斯かる製剤の調製方法については、投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。
- [0019] 経口製剤としては、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を例示できる。注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤等を含むことも

ある溶液を容器に収納後、所望によって凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また、液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが、これらの製剤を調製する際、添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を使用することもできる。

[0020] 本発明化合物(1)を含有する医薬は、化合物(1)として成人1人1日当り一回投与し、適当な間隔で繰り返すのが望ましい。投与量は0.01mg〜2000mgの範囲、好ましくは0.1mg〜1000mgの範囲である。

[0021] さらに、本発明の医薬には、本発明の効果を損なわない範囲において、必要に応じ、抗炎症剤、抗関節炎薬、副腎皮質ステロイド(コルチコステロイド)、免疫抑制薬、抗乾癬薬、気管支拡張薬、抗気管支喘息薬又は抗糖尿病薬を併用して用いることができる。

実施例

[0022] 以下、実施例により本発明を具体的に説明する。

[0023] 参考例1(化合物(a)の合成)

トランス-4-[(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(100mg, 0.37mmol)をDMF(2mL)に溶解し、[2,5-ジクロロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸(140mg, 0.37mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)(95mg, 0.70mmol)、ジメチルアミノピリジン(DMAP)(触媒量)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC・HCl)(107mg, 0.56mmol)を加え、反応混合液を室温で18時間攪拌する。反応液を1M HClに注ぎ、酢酸エチルにて3回抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(middle pressure Yamazen, クロロホルム/メタノール10:0〜97:3, 20ml/min, ϕ 50mm×150mm)にて精製した。本エステル体をTHF(4mL)に溶解し、0.25M NaOH(2.4mL, 0.61mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に1M HClを加えて結晶化し、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して化合物(a)(150mg, 66%)を無色固形物として得た。

[0024] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.10–1.40 (m, 4H), 1.80–2.20 (m, 8H), 3.15–4.30 (m, 8H), 3.28 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.21 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.28 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 8.15 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 617 ($M+1$) $^+$;

Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 59.52; H, 5.80; N, 6.72

Found: C, 59.36; H, 5.72; N, 6.68.

[0025] 実施例1 (化合物(1)の合成: I型)

化合物(a) 5.0g (8.1mol) をアセトン100mLに懸濁させ、1M NaOH水溶液(8.1mL)を加え、室温にて18時間スターラーにて攪拌した。析出結晶を減圧濾取、アセトンにて洗浄後、減圧乾燥した。乾燥結晶を相対湿度52%以上で調湿した。化合物(1)を白色針状晶として5.6g (95%) 得た。粉末X線回折にてI型を確認した。

Anal. Calcd. For $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClN}_2\text{NaO}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: C, 51.10; H, 6.09; N, 5.76; Cl, 9.73; Na, 3.16

Found: C, 50.80; H, 5.99; N, 5.60; Cl, 9.70; Na, 3.41

[0026] 実施例2 (化合物(1)の合成: II型)

化合物(1) 15.0g を50%含水アセトン90mLに加温(30–40°C)溶解後、不溶物を濾過し、濾液にアセトン360mLを加え、室温にて20時間攪拌羽にて攪拌した。析出結晶を減圧濾取、10%含水アセトンにて洗浄後、減圧乾燥した。乾燥結晶を相対湿度52%以上で調湿した。化合物(1)を白色板状晶として14.2g (95%) 得た。粉末X線回折にてII型を確認した。

[0027] 比較例1 (化合物(a)のリチウム塩の合成)

化合物(a) 112mg (0.18mmol) をエタノール5mLに懸濁させ、1M LiOH水溶液(0.18mL)を加え、減圧で溶媒を留去し乾固した。残渣に20%含水アセトニトリル3mLを加え、加熱溶解後4°Cにて2日間放置した。析出結晶を減圧濾取、1日室温にて風乾し、化合物(a)のリチウム塩を白色結晶として98mg (78%) 得た。

Anal. Calcd. For $C_{31}H_{34}ClLiN_3O_6 \cdot 4H_2O$: C, 53.61; H, 6.10; N, 6.05; Cl, 10.21

Found: C, 53.47; H, 6.08; N, 6.02; Cl, 10.33

同様にして化合物(a)のエタノールアミン塩、ジベンジルエチレンジアミン塩及びt-ブチルアミン塩を得た。

[0028] 試験例1

実施例1、参考例1及び比較例1で得られた化合物(1)、化合物(a)および化合物(a)の各種の塩について吸脱湿性を評価した。すなわち、結晶約20mgをマイクロバランス(自動水蒸気吸着装置)に付し、相対湿度(RH)範囲10〜90%での経時的重量変化を測定することにより水分の吸脱着量を評価した。

[0029] その結果、化合物(a)は、40〜60%RHにおいて重量変化を示し、水和形態を規格することが困難であった(図1)。また化合物(a)のt-ブチルアミン塩も、若干重量変化を示し、保存安定性の点で懸念される(図2)。これに対し、化合物(1)は、通常湿度条件下で重量変化がなく安定であった(図3)。また、化合物(a)のリチウム塩、エタノールアミン塩及びジベンジルエチレンジアミン塩も通常湿度条件下で安定であった。

[0030] 試験例2

実施例1、参考例1及び比較例1で得られた化合物(1)、化合物(a)及び化合物(a)の各種の塩について水(37℃)に対する溶解性を評価した。

[0031] その結果、表1に示すように、化合物(a)の水溶性は極めて低かった。これに対し、化合物(1)及び化合物(a)t-ブチルアミン塩の水への溶解性は極めて高いことが判明した。

[0032] [表1]

	水
	溶解性 ($\mu\text{g/mL}$)
化合物 (a)	0.653
エタノールアミン塩	896
ジベンジルエチレンジ アミン塩	74.3
リチウム塩	838
t-ブチルアミン塩	>1000
化合物 (1)	>1000

[0033] 実施例3

実施例1及び2において晶析時の条件により結晶の形の相違する結晶が得られることが判明した。そこで結晶多形の制御を行った。その結果、晶析温度、含水溶媒の含水率、攪拌時間では制御できず、攪拌刺激により結晶形を制御できることが判明した。攪拌による刺激が少ない(羽根攪拌)場合、II型(板状結晶)が生成し、刺激が大きい(スターラー攪拌)場合、I型(針状結晶)が生成した。

10%含水アセトン中、羽根攪拌下での結晶転移について経時的に検討し、得られた粉末X線回折パターンを測定した結果、I型由来の $2\theta = 20^\circ$ の回折ピークが攪拌3日後に現れ、攪拌時間の延長に伴い徐々にその割合は増加した。この結果から、室温下羽根攪拌においてもI型への転移は起こるものと考えられた。

[0034] I型結晶とII型結晶の粉末X線回折を図4に、そのピークを表2に示す。

[0035] [表2]

I 型結晶		II 型結晶	
回折角 2θ (°)	強度	回折角 2θ (°)	強度
7.2	強	7.2	強
9.6	弱	9.5	弱
12.0	弱	11.9	弱
12.5	弱	12.7	弱
12.9	弱	13.4	弱
13.3	弱	14.4	中
14.4	弱	14.8	弱
16.0	中	15.8	弱
17.3	やや強	17.3	やや強
18.5	弱	18.6	中
18.9	弱	18.9	やや強
19.8	中	19.4	弱
21.6	強	20.4	弱
22.7	中	21.6	強
24.1	やや強	22.7	やや強
24.6	弱	24.0	中
25.1	中	24.3	中
25.8	弱	24.6	中
26.8	中	25.0	弱
27.1	弱	25.9	中
27.7	弱	27.6	中
29.0	中	28.9	中
29.6	弱	29.6	弱
30.5	中	31.5	中
31.5	中	33.6	弱
32.2	弱	35.0	弱
32.9	弱	35.5	弱
34.1	弱		

[0036] I型結晶とII型結晶それぞれについて、試験例1及び2と同様にして吸脱湿性及び水に対する溶解性を評価した。その結果を図5及び表3に示す。

[0037] [表3]

結晶形	水
	溶解性 ($\mu\text{g/mL}$)
I 型	> 1000
II 型	> 1000

[0038] なお、本発明化合物(1)のVLA-4阻害活性は、化合物(a)と同等であった。

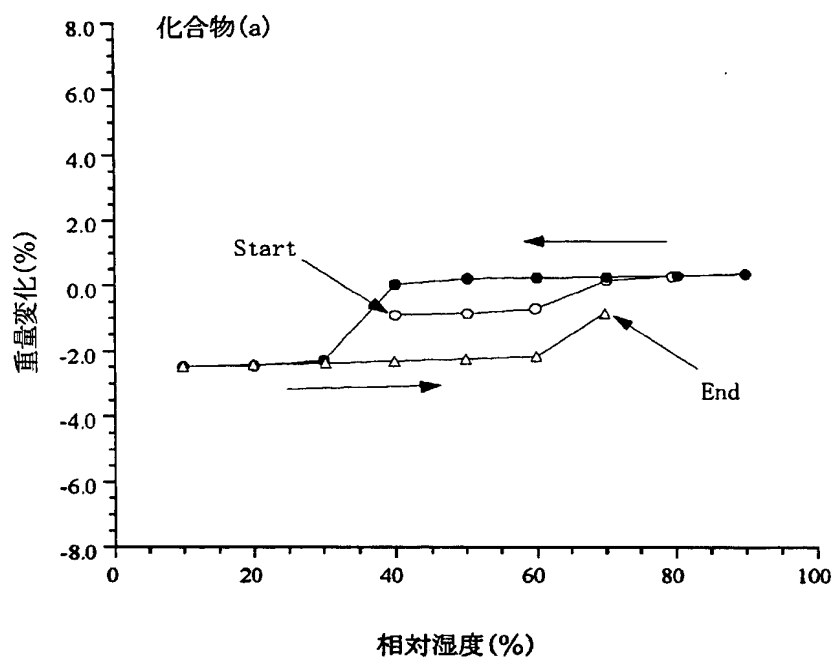
請求の範囲

- [1] トランス-4-[1-[2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサノカルボン酸ナトリウム塩・5水和物。
- [2] 結晶である請求項1記載の化合物。
- [3] 板状結晶である請求項1又は2記載の化合物。
- [4] 粉末X線回折による回折角(2θ)として7. 2、17. 3、18. 9、19. 4、20. 4及び21. 6($^{\circ}$)に特徴的ピークを有する結晶である請求項1〜3のいずれか1項記載の化合物。
- [5] 針状結晶である請求項1又は2記載の化合物。
- [6] 粉末X線回折による回折角(2θ)として7. 2、12. 9、17. 3、18. 9、19. 8、21. 6、26. 8及び30. 5($^{\circ}$)に特徴的ピークを有する結晶である請求項1、2又は5記載の化合物。
- [7] 請求項1〜6のいずれか1項記載の化合物を有効成分とする医薬。
- [8] 細胞接着に起因する疾患の予防薬及び／又は治療薬である請求項7記載の医薬。
- [9] 細胞接着に起因する疾患が、炎症性疾患、自己免疫疾患、癌転移、気管支喘息、鼻閉、糖尿病、関節炎、乾癬、多発性硬化症、炎症性腸疾患及び移植時拒絶反応から選ばれるものである請求項8記載の医薬。
- [10] 請求項1〜6のいずれか1項記載の化合物と製薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。
- [11] 請求項1〜6のいずれか1項記載の化合物の医薬製造のための使用。
- [12] 医薬が、細胞接着に起因する疾患の予防薬及び／又は治療薬である請求項11記載の使用。
- [13] 細胞接着に起因する疾患が、炎症性疾患、自己免疫疾患、癌転移、気管支喘息、鼻閉、糖尿病、関節炎、乾癬、多発性硬化症、炎症性腸疾患及び移植時拒絶反応から選ばれるものである請求項12記載の使用。
- [14] 請求項1〜6のいずれか1項記載の化合物の有効量を投与することを特徴とする細

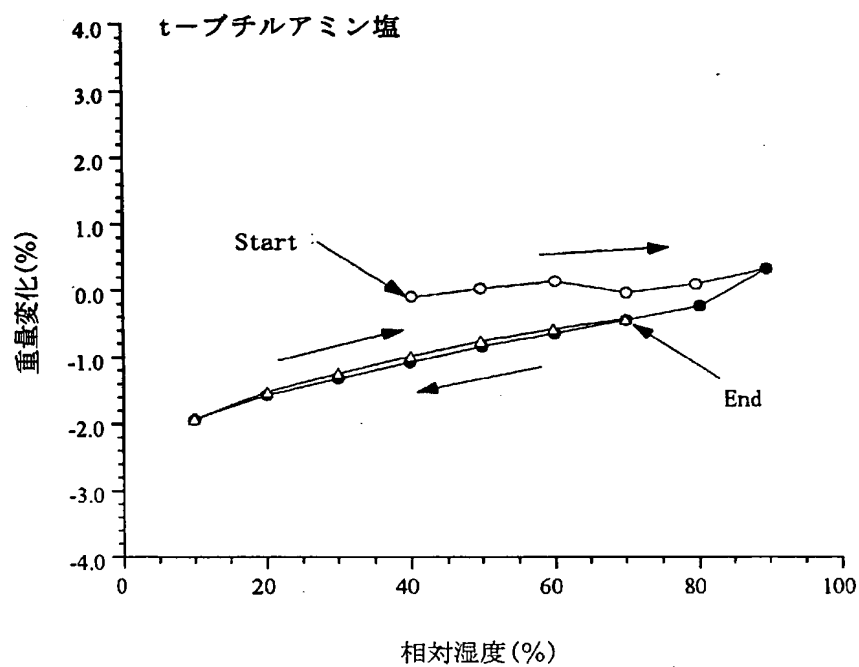
胞接着に起因する疾患の処置方法。

- [15] 細胞接着に起因する疾患が、炎症性疾患、自己免疫疾患、癌転移、気管支喘息、鼻閉、糖尿病、関節炎、乾癬、多発性硬化症、炎症性腸疾患及び移植時拒絶反応から選ばれるものである請求項14記載の処置方法。

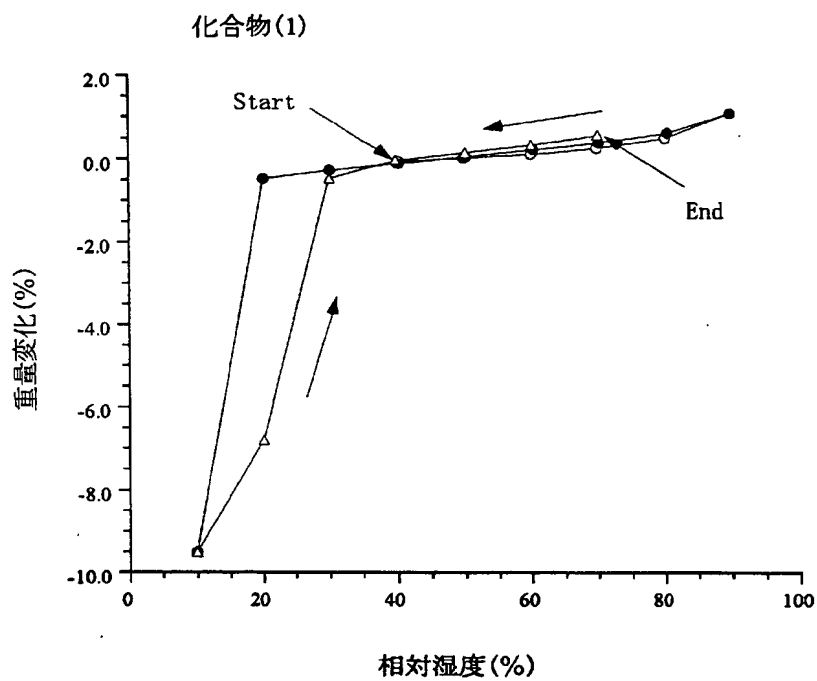
[図1]



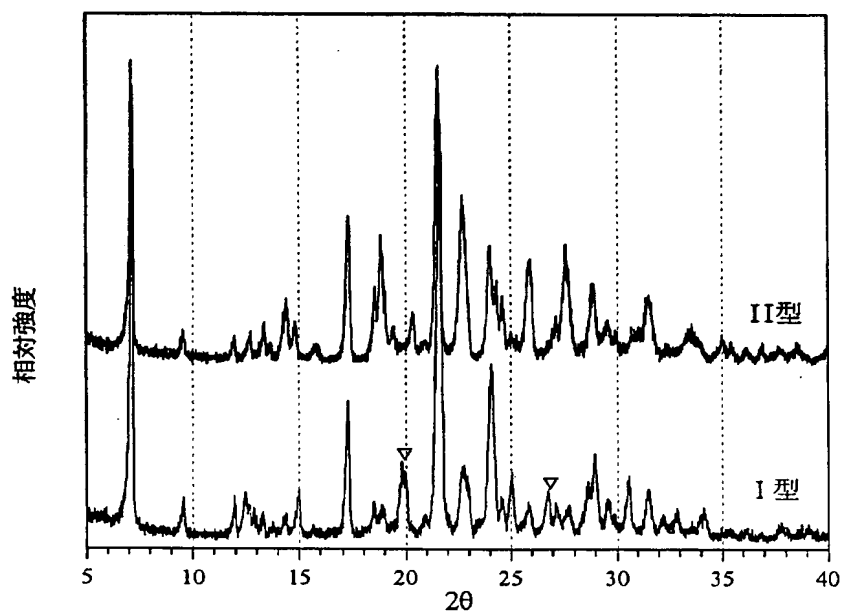
[図2]



[図3]

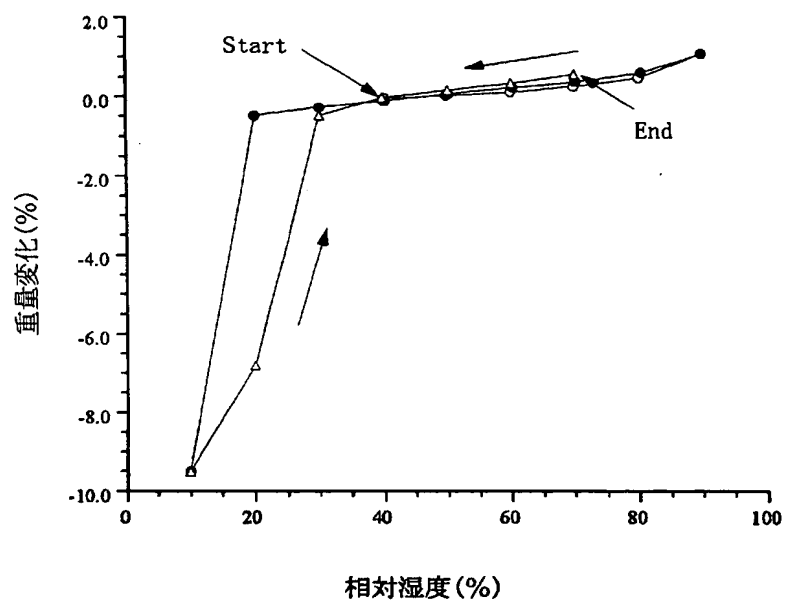


[図4]

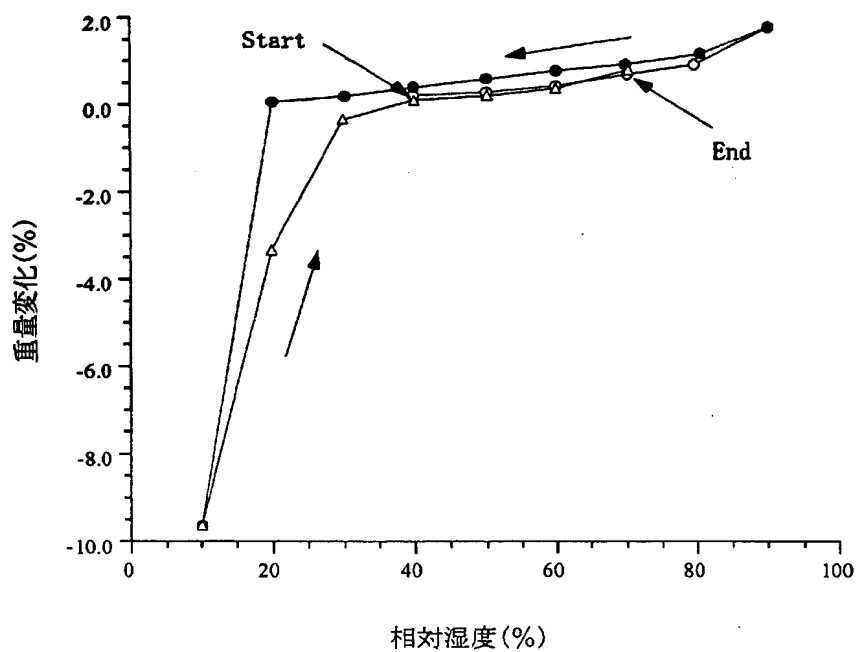


[図5]

A (I型)



B (II型)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010457

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D403/12, A61K31/404, A61P1/00, 3/10, 11/06, 17/06, 19/02, 25/00, 27/16, 29/00, 35/04, 37/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D403/12, A61K31/404, A61P1/00, 3/10, 11/06, 17/06, 19/02, 25/00, 27/16, 29/00, 35/04, 37/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 02/53534 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 July, 2002 (11.07.02), Claim 1; page 31, 7th line from the bottom to page 32, line 7; example 170 & EP 1346982 A1 & CA 2430978 A	1-2, 7-13 3-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 August, 2004 (18.08.04)

Date of mailing of the international search report
07 September, 2004 (07.09.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010457

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14-15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 14 to 15 are relevant to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D403/12, A61K31/404, A61P1/00, 3/10, 11/06, 17/06, 19/02, 25/00, 27/16, 29/00, 35/04, 37/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D403/12, A61K31/404, A61P1/00, 3/10, 11/06, 17/06, 19/02, 25/00, 27/16, 29/00, 35/04, 37/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 02/53534 A1 (第一製薬株式会社) 2002.07.11, 請求項1, 第31頁下から7行~第32頁第7行, 実施例170 & EP 1346982 A1 & CA 2430978 A	1-2, 7-13 3-6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
18.08.2004国際調査報告の発送日
07.9.2004

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 渡辺 仁

4 C 3 2 2 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14-15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲14-15は、人の身体の手術又は治療による処置及び診断方法に該当するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。